

Vergleichende Untersuchungen über die
Wirkungsstärke des Adrenalins (Suprarenins)
und einiger adrenalinverwandter Substanzen am
überlebenden Froschherzen und Froschauge

von

JOHANNES WOYSCH

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen

Direktor: Professor Dr. Dr. K. Schübel

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungsstärke des
Adrenalins (Suprarenins) und einiger adrenalinverwandter
Substanzen am überlebenden Froschherzen und Froschauge

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

Verfaßt und vorgelegt
zur Erlangung der medizinischen Doktor-Würde
der Hohen medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

von
Johannes Woysch
aus
Coburg-Neuses

- 1955 -

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Dezember 1955

Dekan: Professor Dr. C. Korth

Referent: Professor Dr. Dr. K. Schübel



Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsübersicht

	Seite
Geschichtlicher Überblick	3
Einleitung	13
Versuchsanordnung	14
Eigene Versuche: mit l-Suprarenin	16
mit d-Suprarenin	18
mit dl-Suprarenin	21
mit l-Ephedrin	23
mit d-Ephedrin	25
mit dl-Ephedrin	27
mit Sympatol	29
mit Veritol	31
mit Suprifen	33
Tabellarische Übersicht (Froschherz-Versuche)	36
Tabellarische Übersicht (Froschaugen-Versuche)	37
Besprechung der Ergebnisse	38
Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	46

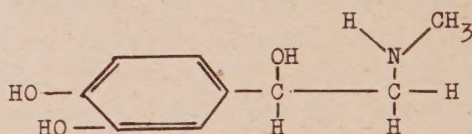
Geschichtlicher Überblick

Schon seit langen Jahren ist man bemüht Pharmaka zu finden, die durch ihre sympathikotrope Wirkung im - stande sind, Herz und Kreislauf möglichst schonend zu beeinflussen und vor allem Kollapszustände rasch zu beheben.

So sind heute unter dem gemeinsamen Namen "Sympathomimetika" viele Pharmaka bekannt, deren Hauptan - griffspunkt, wie der Name schon sagt, das sympathi - sche Nervensystem ist. Ganz allgemein gesprochen läßt sich ihre Wirksamkeit etwa folgendermaßen zusammen - fassen: Kleinere Dosen stimulieren das sympathische Nervensystem, größere dagegen wirken mehr oder weni - ger sympathikushemmend. Es kommt zu einem komplizier - ten Wechselspiel zwischen Kontraktion und Erschlaf - fung verschiedener glatter Muskelgebiete in Blutgefä - ßen, Bronchien und im Magen-Darmtrakt mit den dazuge - hörigen inneren Organen.

Daraus resultiert in mehr oder weniger starkem Maße: Verstärkung der Herztätigkeit mit Schlag- und Minu - tenvolumerzunahme, Erweiterung von Kapillaren, Ent - leerung der Blutdepots, Blutdrucksteigerung, Lösung von Bronchialkrämpfen mit Verminderung der Sekretion im Respirationstrakt, Erschlaffung der Darmmuskulatur, Erweiterung der Pupillen und des Lidspaltes, ja sogar Hyperglykämien, Glykosurien und Polyurie lassen sich hervorrufen.

Das natürliche Sympathomimetikum ist das "Adrenalin", das in der Mitte des vorigen Jahrhunderts entdeckt wurde. Es konnte von Fürth und Takamine im Jahre 1901 als ein Hormon aus der Nebenniere isoliert werden. Im Jahre 1904 gelang es dann Stolz den Wirkstoff synthetisch rein in kristalliner Form darzustellen. Man erkannte, daß es eine ziemlich einfache organische Verbindung ist - ein Dioxyphenylaethanolmethylamin. Es wurde unter dem Namen "Suprarenin" von der Firma Hoechst, Frankfurt a.M. in den Handel gebracht. Seine Strukturformel:



Von seiner Wirkung ist bekannt, daß es in hohen Konzentrationen brüsk den Blutdruckanstieg und Verstärkung der Herzaktionen hervorruft. Diese Leistungssteigerung hält jedoch nur kurze Zeit an. In niedriger Konzentration bewirkt es auch Beschleunigung der Herzfrequenz.

Nach Junkmann (1), der Versuche an Froschherzen unternahm, wirken Lösungen des linksdrehenden = l-Adrenalins in der Konzentration von 1:25 Millionen bis 1:10 000 mit Kaltblüter-Ringerlösung beschleunigend und verstärkend auf die Herzaktionen, während stärkere Konzentrationen bereits lähmen.

Selbst 1:1 Billion entfaltet nach K.Schübel noch deutliche Herzwirkung.

Es ließen sich aber neben dem natürlichen, l-Adrenalin, auch die beiden Isomeren, ein rechtsdrehendes = d-Adrenalin und ein razemisches = optisch inaktives = dl-Adrenalin darstellen. Nach eingehenden Versuchen fand man zwischen diesen Adrenalin en einen deutlichen Wirkungsunterschied.

So zeigten Abderhalben und Müller (2) im Jahre 1909 in Blutdruckversuchen, daß das l-Adrenalin 12 - 15 mal wirksamer ist, als das d-Adrenalin.

Ebensolche Ergebnisse erhielt Cushney (3) 1909 bei Versuchen an Froschherzen und Froschaugen, wobei als Kriterium bei den Versuchen an Froschaugen die Iris-Mydriasis galt.

Cushney, Barger and Dale, sowie Schulz (4) stellten nach langen Versuchsreihen in den Jahren 1908-1911 fest, daß das dl-Adrenalin 5/10, bzw. 6,5/10 des natürlichen oder synthetischen Adrenalin ausmacht.

Abschließend sei noch erwähnt, daß Bülbring (5) im Jahre 1930 bei der Untersuchung des in situ durchströmten, geschädigten Froschherzens fand, daß Adrenalin das Minutenvolumen relativ unabhängig von der Frequenz verbessert.

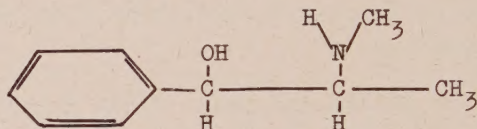
Oxydierte Adrenalinlösungen haben im allgemeinen die gleiche qualitative Wirkung, nur nehmen sie an Wirkungsstärke mehr und mehr ab, je weiter die Oxydation fortschreitet. Dabei sehen wir einen Farbumschlag der Lösungen. Nicht oxydierte Adrenalinlösungen sind farblos. Oxydierte dagegen schlagen, je mehr die Oxydation zunimmt, über rosa, rot, nach braun um. Es bildet sich durch Abspaltung der Seitenkette Protokatechinsäure.

Neben dem Adrenalin wurden aber noch andere Verbindungen mit sympathomimetischer Wirkung aufgefunden.

So berichtet Lilly (6), daß die Pflanze Ma-Huang seit langem zur chinesischen Pharmakopoe gehört.

Anfangs der zwanziger Jahre zeigten Chen und Schmidt (7), daß der wirkungsvolle Bestandteil der Droge Ma-Huang ein Alkaloid ist, das 1887 durch Nagai untersucht worden war und in einem blattlosen tropischen Strauch der *Ephedra vulgaris* vorkommt. Chen u. Schmidt stellten ferner fest, daß das Alkaloid sowohl chemisch,

als auch physiologisch eng verwandt mit Adrenalin ist. Es ist unter dem Namen "Ephedrin" bekannt und von der Firma E. Merck, Darmstadt, in den Handel gebracht worden. Chemisch ist es ein Phenylpropanol-methylamin mit der Strukturformel:



Vergleicht man die Konstitutionsformel des Adrenalins und des Ephedrins miteinander, so stellt man fest, daß am α -Kohlenstoffatom im Ephedrin eine Methylgruppe anstelle eines H-Atoms sitzt.

Chen (8) wies darauf hin, daß diese Methylgruppe mit ziemlicher Sicherheit das Ephedrin davor schützt, von der Enzym-Amin-Oxydase angegriffen zu werden, welche im Körper reichlich vorhanden ist. Aus diesem Grunde und wegen Fehlens der beiden Brenzkatechin-Oxygruppen wird Ephedrin nicht so schnell aus dem Körper eliminiert wie Adrenalin und besitzt eine längere Wirkungs-dauer. Die Tatsache, daß Ephedrin bei oraler Einnahme wirksam ist und der Effekt über längere Zeit anhält, eröffnete ihm ein weites Anwendungsgebiet.

In bezug auf seine Wirksamkeit am Froschherz bestehen nur wenige und widersprechende Angaben.

Chen (7) zum Beispiel stellte 1924 eine erschlaffende Wirkung am isolierten Froschherz fest. Nur zuweilen ergab eine Lösung von 1:10 000 eine Beschleunigung des Pulses und eine Zunahme der Amplitude der Zeiger-ausschläge, als Zeichen einer Verstärkung der Herz-kraft.

1929 fand Ding (9) die Konzentration einer Ephedrin-lösung von 1:100 000 zuweilen positiv inotrop wirk-sam.

Barlow und Sollmann (10) wandten 1926 viel größere

Verdünnungen an. Sie sahen bei der Konzentration von 1:1 Million eine Verminderung der Amplitude und der Frequenz. Erst bei weiterer Verdünnung bis 1:10 Mill. nahmen Amplitude und Frequenz zu. Sogar eine Lösung 1:100 Millionen vermochte noch die Amplitude zu steigern. Dabei war die Frequenz wieder herabgesetzt.

Im Gegensatz dazu stellte 1927 Kreitmair (11) eine Lösung von 1:100.000 als positiv inotrop heraus.

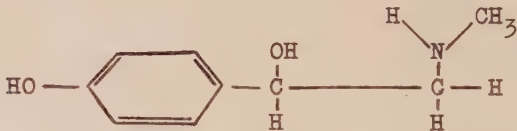
Nach Bülbring (5) wirkte das Ephedrin inkonstant und nur in schwachen Konzentrationen von 1:10 Millionen bis 1:1 Million langsam und wenig, aber langdauernd, wie er bei Versuchen im Jahre 1930 an in situ schlagenden aber geschädigten Froschherzen feststellte.

Die Intensität der Adrenalinwirkung, beruhend auf der Anwesenheit der Hydroxylgruppen im Benzolring, wird nach Chen (7) bei Ephedrin nicht erreicht, die Wirkungsdauer dagegen übertroffen. Eine deutliche Beeinflussung der Herzfrequenz erfolgt dabei nicht. Die Verstärkung der Herzaktionen verschwindet sofort wieder nach Ersatz der Ephedrinlösungen durch reine Kaltblüter-Ringerlösung. Höhere Konzentrationen verringern die Kontraktionsgröße, verlangsamen die Frequenz und führen schließlich zum Stillstand in Ventrikel-Diastole, der reversibel ist, das heißt, das Gift ist auswaschbar. Ephedrin ist also bei hohen Konzentrationen direkt giftig für den Herzmuskel ohne Vermittlung nervöser Elemente. Und zwar verursacht es Rhythmussteigerung, Flimmern und Atrio-Ventrikularblock am Reizleitungssystem des Herzens.

Ein quantitativer Vergleich der pharmakologischen Wirkung von l-Ephedrin und dl-Ephedrin andererseits ergab nach Kreitmair (12) im Jahre 1929 keinen nennenswerten Unterschied, da er in einem Versuch mehr l-Ephedrin, im anderen mehr dl-Ephedrin zur Erzielung der optimalen Wirkung benötigte. Die jeweils erforderliche Menge ist weit abhängiger vom momentanen Bereitschaftszustand des Erfolgsorgans bzw. Individuums,

als von einem quantitativen Wirkungsunterschied zwischen Ephedrin und synthetischem Ephetonin, wobei das Ephetonin das Razemat des Ephedrins = dl-Ephetonin ist.

Ein weiteres von uns untersuchtes sympathomimetisches Pharmakon ist das seit Ende 1930 in den Handel gebrachte und damit auch in die Therapie eingeführte weinsaure Salz des razemischen para-Oxyphenylaethanolmethylamins. Es wurde von der Firma Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. entwickelt und ist unter dem Namen "Sympatol" bekannt geworden. Seine Strukturformel lautet wie folgt:



Es zeigt eine relativ geringe orale Wirksamkeit im Vergleich zu Ephedrin. Auch die Wirkungsdauer ist viel kürzer. Als mildes Kreislaufstimulans hat es sich durch gute Verträglichkeit bewährt. Gegenüber Adrenalin ist die Wirkungsdauer von Sympatol jedoch immer länger, desgleichen die orale Wirksamkeit weitaus besser.

Lesch (13) fand 1927 bei der Untersuchung des Sympatol in der Wirkung auf das Froschherz, daß 0,5 - 5,0 mg auf 2 ccm Kaltblüter-Ringerlösung = 1:4000 - 1:400 positiv inotrop wirkten. Dabei trat keine wesentliche Änderung der Herzfrequenz ein. Die Lösung von 10 mg Sympatol auf 2 ccm Ringerlösung war vorübergehend negativ inotrop wirksam. Erst 50 mg auf 2 ccm = 1:40 führte den diastolischen Herzstillstand herbei, der irreversibel war, das heißt die Herztätigkeit kam durch Auswaschen des Giftes mit Kaltblüter-Ringerlösung nicht wieder in Gang.

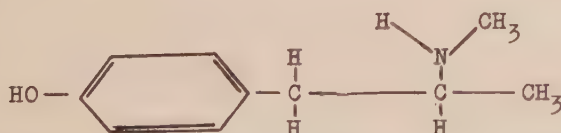
Ehrismann und Maloff (14) beobachteten 1928 bei Kon-

zentrationen bis etwa 1:100 eine Steigerung, bei stärkeren Lösungen Abnahme der Hubhöhe und Frequenz und schließlich Stillstand in Ventrikeldiastole. Die Wirkung des Sympatol auf das Kaltblüterherz glich somit der des Adrenalins, nur ist scheinbar der positiv inotrope Einfluß regelmäßiger und konstanter als beim Adrenalin, ohne wesentliche Frequenzänderungen kleinerer Sympatolgaben.

Das Verhältnis der Herzwirkung zur Gefäßwirkung ist bei Sympatol einwandfrei zu Gunsten der Herzwirkung verschoben, wie erstmals P.Trendelenburg und Kuschinsky (15) und (16) im Jahre 1930 am Starling'schen Herzlungen-Präparat nachwiesen.

Die Reizleitung und Reizbildung des Herzens wird durch Sympatol wesentlich günstiger beeinflusst, als durch Adrenalin oder Ephedrin, die häufig Irregularitäten verursachen, wie v.Dongen (17) 1939 feststellte.

Das als nächstes zu besprechende Sympathomimetikum zeigt wieder dem Ephedrin recht ähnliche Eigenschaften. Es ist das para-Oxyphenylisopropylmethylamin, das unter dem Namen "Veritol" von der Fa.Knoll A.G., Ludwigshafen a.Rh., 1937 herausgebracht wurde. Es enthält eine CH₃-Gruppe mehr als Sympatol. Seine Strukturformel lautet:



Am Læwen-Trendelenburg'schen Froschgefäßpräparat waren nach Lindner (18) 1937 Verdünnungen von 1:1 Million bis 1:10 000 ohne Wirkung, dagegen wurde die Hubhöhe des isolierten Froschherzens durch Verdünnungen von 1:10 000 unwesentlich vermindert. Weitere Verdünnungen über 1:10 000 blieben jedoch nach 15 Minuten noch ohne Ein-

fluß. Verdünnungen von 1:5000 führten nach viereinhalb Minuten zu diastolischem Herzstillstand, der noch nach 9 Minuten durch Auswaschen des Giftes mit Kaltblüter-Ringerlösung leicht wieder zu beheben war. Das gleiche Ergebnis wurde mit höheren Dosierungen in kürzerer Zeit erzielt, zum Beispiel bei 1:1000 trat Herzstillstand nach 30 Sekunden ein.

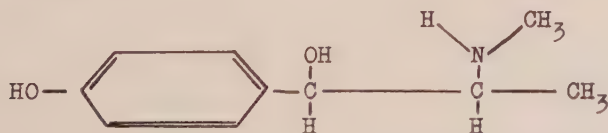
Die Tätigkeit normaler und hypodynamer Froschherzen läßt sich nach K. Zipf (19) 1938 durch Veritoldosen von 1:100 000 bis 1:50 000 bessern. In anderen Versuchsreihen erkannte er weiterhin, daß die Pulsamplitude vergrößert, die Pulsfrequenz jedoch nicht wesentlich verändert wurde oder nur mäßig anstieg. In seltenen Fällen trat eine reflektorisch ausgelöste Bradykardie auf. Unregelmäßig schlagende Herzen wurden reguliert. Mit Ephedrin hat Veritol die langanhaltende Wirkungsdauer gemeinsam, ruft aber keine Vasokonstriktion hervor. Die Adrenalinwirkung erfährt durch Veritol keine Hemmung. Im Gegenteil, es ergab sich sogar eine Verstärkung auf das Fünffache. Auch auf der Höhe der Veritolwirkung wird durch Adrenalin der Blutdruck noch gesteigert. Somit sind sympathikuslähmende Wirkungskomponenten, wie sie Ergotamin besitzt, bei Veritol auszuschließen.

Wie H. Rein (20) 1937 nach Versuchen an narkotisierten Hunden beobachtete, bestehen gegenüber dem Adrenalin, Ephedrin und ähnlichen Mitteln zusammengefaßt folgende Unterschiede: Längere Latenzzeit zwischen Injektion und Blutdruckanstieg - ein Zeichen der Verschiedenheit der Angriffspunkte zwischen Adrenalin und Veritol - , nur allmähliche Drucksteigerung mit dem Maximum nach etwa 3-4 Minuten, bei etwa 20 facher Wirkungsdauer im Vergleich zu gleichstarken Adrenalin Dosen, häufig ohne merkliche Frequenzerhöhung oder Verschlechterung des Wirkungsgrades, allmählicher Wiederabfall des Druckes ohne anschließende Drucksenkung wie nach Adrenalin. Dabei wird die Herzmehrarbeit durch Erhöhung des Schlag-

volumens geleistet. Gleichzeitig erfolgt eine Durchblutungszunahme der Muskeln, der Haut und des Splanchnikusgebietes mit kurzzeitiger Minutenvolumenzunahme. Der Druckanstieg wird hier, stärker als bei Adrenalin, durch Entleerung von Blutdepots, wie Milz, Leber und Haut geleistet. Gleichzeitig tritt aber nicht, wie früher behauptet, eine Tachyphylaxie nach O.Fichler (21) auf.

H.Mügge (22) kennzeichnet 1937 die Veritolwirkung wie folgt: Langsam ansteigende, lang anhaltende Blutdrucksteigerung durch gleichzeitige Beeinflussung der Kreislaufperipherie und des Herzens, Steigerung der Förderleistung des Herzens mit Entlastung der venösen Seite, schwere Zerstörbarkeit und langanhaltende Wirkung. Eine Herzschiidigung nach Veritol hat er nicht beobachtet. Die Herzwirkung entspricht qualitativ der kleiner Adrenalin Dosen.

Zuletzt haben wir noch das "Suprifens" in seiner Wirkung auf das Froschherz und das Froschauge untersucht. Diese Verbindung wurde von den Farbwerken Hoechst, Frankfurt a.M. - Hoechst, im Jahre 1937 in den Handel gebracht. Es ist ein para-Oxyphenylpropanolmethylamin mit der Strukturformel:



H.Gladewitz, H.Marguth und H.Schaefer (23) befaßten sich 1951 in Versuchen mit narkotisierten Hunden und Katzen eingehend mit der Analyse sympathomimetischer Kreislaufwirkungen am Beispiel des Suprifens. Sie wiesen darauf hin, daß die Blutdruckwirkung des Suprifens sehr von der Dosis abhängig ist, weil auch die Wirkung auf die Sympathikusganglien hiervon abhängig ist.

Je höher die Dosierung, desto geringer die rein neurale, also sympathikotrope Wirkung, desto stärker die sympathikolytische! In kleinerer Dosis wirke nur der Pressorezeptorenreflex der neuralen und muskulären Konstriktion entgegen. Entspeicherung und mäßige Vasokonstriktion erhöhen den systolischen Druck relativ stark, den diastolischen etwas oder nicht. In großer Dosis wirken Pressorezeptoren und neurale Sympathikushemmung der peripheren und muskulären Wirkung entgegen, es komme immer stärker zu Vasodilatation und damit zwar zur Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes, aber zugleich auch zu vergrößerter Speicherung. Dabei steige das Schlagvolumen, solange vorwiegend der periphere Widerstand sinke, es nehme ab, wenn die Speicherung überwiegt. Das Verhalten des Blutdrucks lasse sich daraus ableiten. Kleine Dosen erhöhten immer vorwiegend die Herzfrequenz, während höhere Dosen eher bradykard wirkten, da der Sympathikus gehemmt werde und auch die kleinste Drucksteigerung über die Pressorezeptoren wirke. Die Coronardurchblutung werde relativ gesteigert, weil Suprifen die Schlagvolumina und damit den Herzstoffwechsel relativ wenig erhöhe. So erscheine also Suprifen dort indiziert, wo es auf eine Verengerung der peripheren Strombahn ohne Belastung des Herzens ankomme. Es sei unter den Vasokonstringentien dabei ein relativ herzschonendes Pharmakon.

Auch nach Maythaler und Roth (24) steht das Suprifen in der Wirkung zwischen Adrenalin und Ephedrin. Bei brüsker Blutdruckwirkung im Sinne eines Blutdruckanstiegs zeige es eine ziemlich augenblickliche und starke Minutenvolumenzunahme.

In seiner Wirkung auf das Froschherz und das Froschauge wurde es bisher nur wenig untersucht.

II

In der vorliegenden Dissertation wurde die Aufgabe gestellt, den Einfluß der 3 Adrenalinisomeren vergleichend mit der Wirkung einiger seiner Abkömmlinge und Verwandten auf das isolierte Froschherz und auf das Froschauge zu untersuchen.

A) Es wurde bei der Untersuchung am isolierten Froschherz besonders auf die Feststellung folgender Punkte geachtet:

1. Bestimmung des Schwellenwertes
(kleinste eben wirksame Dosis)
2. Bestimmung des Wirkungsoptimums
(optimale Herzaktion)
3. Bestimmung der kleinsten toxischen Dosis
(Herzhemmung)
4. Bestimmung der kleinsten tödlichen Dosis
(Herztod bzw. Herzstillstand).

Gleichzeitig registrierten wir:

- a) die jeweiligen Veränderungen der Herzaktion in Bezug auf die Systole und Diastole mittels eines Amoler Schreibers,
- b) die Zeit der Einwirkung des Pharmakons und die Veränderung der Herzfrequenz mit Hilfe der Kontaktuhr,
- c) den Einfluß auf die Reizleitung im Froschherz.

B) In parallel laufenden Versuchsreihen bestimmten wir an isolierten Froschaugen:

1. den Schwellenwert als kleinste wirksame Dosis auf die Iris,
2. das Wirkungsoptimum, das zu maximaler Mydriasis führt.

Verwendete Pharmaka:

1. Linksdrehendes = l-Adrenalin
2. Rechtsdrehendes = d-Adrenalin
3. Razemisches = dl-Adrenalin
4. Linksdrehendes = l-Ephedrin
5. Rechtsdrehendes = d-Ephedrin
6. Razemisches = dl-Ephedrin = Ephetonin
7. Sympatol
8. Veritol
9. Suprifen.

Zu A) Versuchsanordnung

Die Herzen von *Rana temporaria* (Feldfrosch) wurden in der von Straub angegebenen Weise isoliert. Sodann stellten wir die Luftzufuhr zur Glaskanüle so ein, daß die das Herz durchspülende Kaltblüter-Ringerlösung oder die entsprechende Versuchslösung ausreichend mit Sauerstoff beschickt wurde.

Eine Kontaktuhr diente zur Registrierung der für die Dauer des Versuchs benötigten Zeit.

Die Menge der Kaltblüter-Ringerlösung oder Versuchslösung, die innerhalb der Glaskanüle das Froschherz durchspülte, betrug in allen Versuchen 1 ccm.

Wegen besserer Haltbarkeit der Versuchslösungen stellten wir die benötigte Ausgangslösung - mit 0,6 %iger Kochsalzlösung, sowie die benötigten Verdünnungen mit Kaltblüter-Ringerlösung - jeweils kurz vor den Ver-

suchsreihen bzw. vor den Teilversuchen her.

Am Ende eines jeden Teilversuchs entfernten wir die Versuchslösung durch eine Pipette aus der Glaskanüle und reinigten den Herzmuskel durch mehrmaliges Auswaschen mit Kaltblüter-Ringerlösung von noch vorhandenen Resten des betreffenden Pharmakons.

Die zu den benötigten Versuchsreihen erforderlichen Froschherzen und Froschaugen isolierten wir als Frischpräparate stets neu vor jedem Versuch. Wir bemühten uns die Präparate immer unter gleichen Bedingungen, wie gleiche Temperatur, gleiche Sauerstoffzufuhr, feuchte Kammer usw. zu halten.

Zu B) Versuchsanordnung

Die mit Pinzette und Schere enukleierten Froschaugen lagen zur Bestimmung der Reaktionszeit der Iris - Mydriasis - in kleinen Glasschälchen und zwar so, daß sie mit der Versuchslösung vollkommen bedeckt waren. Dies schützte sie vor Austrocknung. Es wurde darauf geachtet, daß die Augen während des Versuchs gleichmäßig kühl standen, um falsche Ergebnisse, wie zum Beispiel ausbleibende oder verspätet einsetzende Mydriasis zu vermeiden.

III

A) Versuchsreihen mit 1-Suprarenin

Durchgeführte Versuche: 10

Eine 1-Suprarenin-Versuchslösung in der Verdünnung von 1:500 Millionen (mit Kaltblüter-Ringerlösung) wirkte bereits deutlich positiv inotrop und chronotrop. Der Schreibhebel übertrug dabei auf den berußten Glanzpapierstreifen des rotierenden Kymographions einen sofort steil einsetzenden Kurvenanstieg, als Zeichen einer, wenn auch nur geringgradigen Verstärkung der Herzkraft. Der positiv chronotrope Einfluß ließ sich an einer Erhöhung der Herzfrequenz um 19 Schläge pro Minute erkennen, die aber nach fünfminutenlanger Einwirkung des Pharmakons bereits wieder um 8 Schläge/Minute abnahm und zwar von der Frequenz 26/Min. - 45/Min. und zurück zu 37/Minute.

Stärkere Konzentrationen erzielten eine weitere Zunahme der Systole, aber auch eine geringgradige der Diastole. Dabei stieg das Schlagvolumen des Herzens an.

Als Wirkungsoptimum fanden wir eine Lösung von 1:10 Mill bei der die Ausschläge noch nach 8 Minuten noch unvermindert gleich hoch blieben, im Gegensatz zu geringeren Konzentrationen. Die Amplitudenzunahme betrug dabei knapp ein Viertel des Ausgangswertes.

Konzentrationen von 1:50 000 - 1:25 000 ergaben hingegen einen sofortigen stetigen Abfall, wenn auch nur geringgradig, der systolischen Gipfelpunkte.

Die Herzfrequenz steigerte sich auch bei dieser kleinsten toxischen Konzentration etwas von 43/Min.-49/Min.

Erst bei einer Konzentration von 1:8000 trat eine negativ chronotrope Wirkung ein, die einen Pulsabfall von 6-8 Schlägen/Minute zeigte.

Lösungen von 1:5000 führten zum Teil zu fast sofortigem Herzstillstand in Diastole, teilweise aber auch zu starken Herzhemmungen mit Überleitungsstörungen. Wir beobachteten dabei etwa 5 Minuten nach Einbringen des Medikaments in das Froschherz einen partiellen 4:1 Block mit erheblicher Pulsverlangsamung = negativ dromotrope Wirkung. Herzstillstand in Diastole trat dann nach insgesamt 10 Minuten Versuchsdauer ein.

Wie bei allen durchgeführten Versuchsreihen überhaupt war es möglich, das benutzte Pharmakon durch Auswaschen mit Kaltblüter-Ringerlösung wieder aus dem Herzen zu entfernen und das stillgelegte Herz oft noch nach Minuten zu neuem Schlagen anzuregen. Es blieben aber meist Zeichen von irreparabler Herzschiidigung zuruck, die sich während der Versuche durch übergroÙe Empfindlichkeit der Herzen auf Auswaschreize zeigte und sie für weitere Versuche ungeeignet machten.

ZusammengefaÙt:

1. Schwellenwert = 1:500 Millionen
2. Wirkungsoptimum = 1:10 Millionen
3. Kleinste toxische Dosis = 1:50 000 - 1:25 000
4. Kleinste herzlähmende Dosis = 1:5000

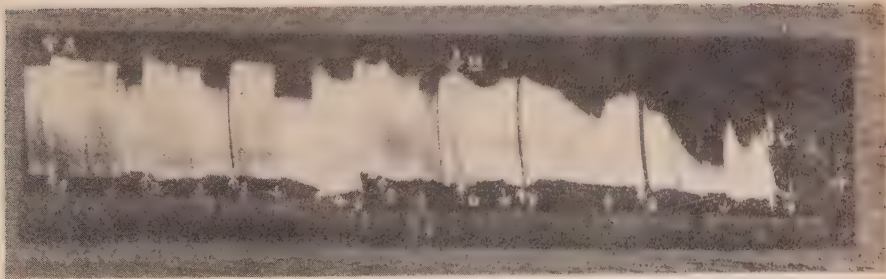


Abbildung 1: Nach unten gerichtete Pfeile unter der Kurve bedeuten Auswaschen der Versuchslösung.

1=1-Suprarenin 1:500 Mill. = Schwellenwert = A = kleinste eben wirksame Konzentration

- 2 = 1-Suprarenin 1:100 Mill.
3 = 1-Suprarenin 1:10 Mill. = Optimum der Herztätigkeit
4 = 1-Suprarenin 1:100 000 = optimale Frequenzerhöhung (20/Mi
5 = 1-Suprarenin 1:50 000
6 = 1-Suprarenin 1:25 000 = kleinste tox.Konzentrat. = B
7 = 1-Suprarenin 1:8000 Hier Herzstillstand f.6-8 Sekd.,
danach zunehmend langsamer werdende Frequenz.
8 = 1-Suprarenin 1:6000 Herzstillstand f.40 Sekd.,danach
langsamer werdende Frequenz .
9 = 1-Suprarenin 1:5000 = kleinste herzlähmende Konz. = C
Jetzt fast sofortig.Herzstillstand in Diastole.

Die Zeitschreibung unter der Kurve setzte in allen Versuchen immer nach einer halben Minute ein.

Versuchsreihen mit d-Suprarenin

Durchgeführte Versuche: 3

Zur Erreichung des Schwellenwertes benötigten wir eine d-Suprareninlösung in der Stärke von 1:100 Mill. Diese Lösung veranlaßte eine sofort einsetzende, ziemlich steil ansteigende Kurvenreaktion von langer Wirkungs-dauer. Eine Beeinflussung der Herzfrequenz erfolgte aber noch nicht.

Die stärkste Wirksamkeit entfaltete das genannte Pharmakon bei einer Lösungsstärke von 1:10 Millionen bis 1:1 Million. Die Gipfelpunkte der Kurven stiegen um ungefähr ein Viertel der Gesamtamplitude an.

Bei dieser Konzentration stellten wir auch eine geringe, positiv chronotrope Wirkung fest mit einer Frequenzsteigerung um 3 Schläge/Minute.

Beginnende Zeichen schädigender, das heißt herzkraft-hemmender Wirkung stellten sich bei Lösungen von 1:10 000 ein.

Deutlich negativ chronotrop zeigte sich erst die Konzentration 1:2000. Bis zu diesen Werten ließ sich eine starke, zum Teil langanhaltende Frequenzerhöhung erzielen. Bei 1:10 000 zum Beispiel stieg die Schlagfolge um 13/Minute, bei 1:3000 um 17/Minute an.

Weitere Verstärkung der Lösung bis 1:1000 brachte Herzstillstand in Diastole, nach einer Versuchsdauer von 30-60 Sekunden. Wir beobachteten dabei auch einmal eine kurzdauernde Überleitungsstörung im Sinne eines Herzblocks als negativ dromotrope Wirkung. Ein Auswaschen des Giftes nach dem Herzstillstand war möglich. Die Herztätigkeit kam dadurch wieder in Gang.

Zusammengefaßt war festzustellen:

1. Schwellenwert = 1:100 Millionen
2. Wirkungsoptimum = 1:10 - 1:1 Million
3. Kleinste toxische Dosis = 1:10 000 - 1:5000
4. Kleinste herzlähmende Dosis = 1:1000

Die Wirkungsstärke des d-Suprarenins zu l-Suprarenin verhält sich nach unseren Versuchsergebnissen demnach annähernd wie 1:5.

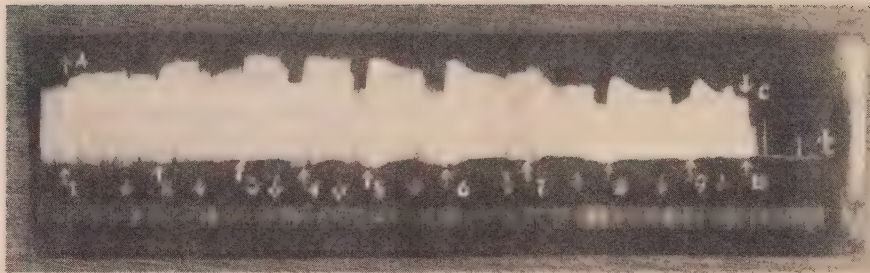


Abbildung 2 : ↓ unter der Kurve = Auswaschen mit Ringerlösung

- 1 = d-Suprarenin 1:100 Mill. = Schwellenwert = A
- 2 = d-Suprarenin 1:50 Mill.
- 3 = d-Suprarenin 1:10 Mill. = optimale Herztätigkeit
- 4 = d-Suprarenin 1:1 Mill.
- 5 = d-Suprarenin 1:100 000
- 6 = d-Suprarenin 1:50 000
- 7 = d-Suprarenin 1:10 000 = optimale Frequenzsteigerung
(13 Schläge/Minute)
- 8 = d-Suprarenin 1:5000
- 9 = d-Suprarenin 1:3000
- 10 = d-Suprarenin 1:1000 = kleinste herzlähmende Konz. = C

Hier trat 1/2 Min.nach Zugabe dieser Konz.starke Verlangsamung d.Frequenz u.nach 1 Min.zeitweiser Herzstillstand ein,der nur durch wenige eingestreute Herzschläge unterbrochen wurde.Nach insgesamt 8 Min.völlig.Herzstillstand m.Vorhof-u.Kammerdilatati

Die kleinste toxische Konzentration = B war nicht zu ermitteln

Versuchsreihen mit dl-Suprarenin

Durchgeführte Versuche: 5

Bei einigen Versuchen mit dl-Suprarenin stellten wir folgende Besonderheit fest:

Lösungen, die eine bedeutend geringere Konzentration hatten, als dem Schwellenwert in positiv inotropem Sinne entsprach, lösten bereits eine deutliche Verlangsamung der Herzfrequenz aus. So hatte zum Beispiel eine Versuchslösung von 1:100 Millionen eine negativ chronotrope Wirkung mit Herabsetzung der Herzfrequenz um 14 Schläge/Minute, während eine Herzkraftverstärkung erst bei der Versuchslösung 1:10 Millionen eintrat.

Bei dieser zuletzt genannten Konzentration nahm die Frequenz nun auch in positiv chronotropem Sinne zu, am stärksten jedoch bei 1:1 Million. Hier betrug sie 8 Schläge/Minute für die Dauer von 7 Minuten.

Das Wirkungsoptimum fanden wir bei Werten zwischen 1:5 bis 1:1 Million.

Allgemein konnten wir feststellen, daß sowohl die Herzkraftzunahme, als auch der Frequenzanstieg bei dl-Suprarenin nur sehr gering war. Der Wirkungseintritt zeigte sich zwar sofort nach Zugabe des Medikaments, aber nur langsamer, als bei l- oder d-Suprarenin. Die Wirkungsdauer war auch nicht so nachhaltig, als bei den Letzteren.

Eine einwandfreie toxische Wirkung auf die Herzkraft ließ sich bis nahe an die Grenze der tödlichen Dosis nicht nachweisen.

Eine nochmalige deutliche Herzfrequenzabnahme - wie bei der Konzentration 1:100 Millionen - trat nur in einer Versuchsreihe schon bei 1:100 000, sonst erst bei 1:50 000 ein. Die Frequenzabnahme betrug dabei 7 bzw. 10 Schläge/Minute. In einer Versuchsreihe war überhaupt keine sichere Frequenzveränderung zu erkennen, weder im positiv, noch im negativ chronotropen Sinne.

Eine dl-Suprareninlösung von 1:100 führte zur völligen Herzlähmung. Hierbei trat der Herzstillstand in Diastole in einigen Fällen sofort ein. In anderen Versuchen kam es nach Anwendung der gleichen Konzentration zu Reizleitungsstörungen mit partiellem 3:1 und 2:1 Block unter zunehmender Dilatation der Kammer und vor allem der Vorhöfe. Die Herzfrequenz fiel in 12 Minuten von 44/Minute auf 10/Minute. Nach ungefähr 20 Minuten trat dann erst der Herzstillstand in Diastole bei völliger Dilatation von Vorhöfen und Kammer ein.

Der Stillstand war durch Auswaschen des Giftes wieder zu beheben.

Zusammengefaßt ergab sich:

1. Schwellenwert = 1:100 Millionen
2. Wirkungsoptimum = 1:5 - 1:1 Million
3. Kleinste toxische Dosis nicht nachweisbar
4. Kleinste herzlähmende Dosis bei 1:100

Genaue Verhältniszahlen, die den Unterschied der Wirkungsstärke der Suprarenine untereinander angeben, lassen sich nicht berechnen, da ja, wie beschrieben, einige Wirkungsunterschiede bestehen. Ganz grob gesehen verhält sich jedoch l-Suprarenin : d-Suprarenin : dl-Suprarenin = 50 : 10 : 1



Abbildung 3 : ↓ unter der Kurve wie bisher = Auswaschen.

Erklärung zu Abbildung 3 :

- 1 = dl-Suprarenin 1:20 Millionen
- 2 = dl-Suprarenin 1:5 Mill. = Schwellenwert = A
- 3 = dl-Suprarenin 1:1 Mill. = optimale Herzaktion
- 4 = dl-Suprarenin 1:10 000
- 5 = dl-Suprarenin 1:1000
- 6 = dl-Suprarenin 1:500
- 7 = dl-Suprarenin 1:250
- 8 = dl-Suprarenin 1:100 = kleinste lähmende Konz. = C

Bei 1:100 sofortiger Kammerstillstand, der Vorhof schlug noch 1 Minute weiter, dann völliger Herzstillstand mit starker Vorhof- u. Kammererweiterung.

Die kleinste toxische Konzentration konnte bei diesem Versuch nicht festgestellt werden, deshalb wurde B (über der Kurve) weggelassen.

Versuchsreihen mit 1-Ephedrin

Durchgeführte Versuche : 4

Links-drehende Ephedrinlösungen in der Konzentration 1:50 Millionen ließen die Hebelexkursionen am Froschherz erstmalig in Richtung der Systole ansteigen. Diese kleinste positiv inotrope Wirkung setzte dabei sofort und relativ steil ein und war sehr langanhaltend. Hierbei sahen wir gleichzeitig ein Absinken der Herzfrequenz um 6 Schläge/Minute und zwar von 35 - 29 / Minute bei einer Teilversuchsdauer von 12 Minuten. Eine reine Reizwirkung der Versuchslösung konnte dabei sicher ausgeschlossen werden, weil das Auswaschen mit einfacher

Kaltblüter-Ringerlösung keinerlei Einfluß auf die Frequenz hatte.

Positiv chronotrop wirkte das 1-Ephedrin erst ab 1:20 Millionen. Die Herzschlagfolge nahm um 4/Minute zu, von 33/Minute auf 37/Minute, während einer Teilversuchsdauer von insgesamt 11 Minuten.

Zugabe stärkerer Konzentrationen lösten nur in geringem Grade eine weitere Erhöhung der systolischen Kontraktionen aus. Wir fanden das Wirkungsoptimum bei etwa 1:1 Million. Die Ausschlagserhöhung betrug dabei ungefähr ein Neuntel der Gesamtamplitude.

Das im Verhältnis 1:100 000 verdünnte 1-Ephedrin führte zu beginnender Lähmung der Herzkraft = kleinste toxische Dosis. Dadurch sanken die Gipfelpunkte der Herzkurve langsam aber stetig 7 Minuten lang ab, während die Herzfrequenz noch etwas anstieg von 39 auf 43/Min.

Erst 1:10 000 ließ sich als eindeutig negativ chronotrop erweisen. Die Frequenzverminderung betrug 7 Schläge/Minute, von 43 auf 36/Minute abfallend.

Die lähmende Konzentration, bei der es zum Herzstillstand in Diastole kam, lag bei 1:2000. In einer Versuchsreihe sahen wir bei dieser Gabe nach zweiminutenlanger Einwirkung einen totalen Herzblock. Vorhöfe und Kammer schlugen für ebenfalls 2 Minuten im Eigenrhythmus weiter. Danach setzte sich der Sinusrhythmus mit normaler Schlagfolge wieder durch. Nach insgesamt 11 Minuten Teilversuchsdauer waren aber Vorhöfe und Kammer so stark dilatiert, daß die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels bis auf minimale Zuckungen zurückgegangen war, als Zeichen schwerster Herzmuskelschädigung.

Ein anderes Froschherz reagierte auf die gleiche Konzentration nach dreiviertel Minute mit einem 2:1 Block, nach 10 Minuten mit einem 4:1 Block und nach insgesamt 15 Minuten mit Stillstand in Diastole. Die kleinste

lähmende Dosis lag also, wie auch die restlichen Versuche erwiesen, bei der Konzentration von 1:2000.

Wie bei den Versuchen mit den Suprareninen konnte die Herzlähmung durch Auswaschen des Giftes mit Kaltblüter-Ringerlösung beseitigt werden.

Zusammengefaßt zeigte sich:

1. Schwellenwert = 1:50 Millionen
2. Wirkungsoptimum = 1:1 Million
3. Kleinste toxische Dosis = 1:100 000
4. Kleinste herzlähmende Dosis = 1:2000

Versuchsreihen mit d-Ephedrin

Durchgeführte Versuche: 5

Eine d-Ephedrin-Versuchslösung von 1:30 Millionen war erstmalig imstande die Herzkraft zu verstärken. Dies zeigte sich durch langsam ansteigende, aber deutlich sichtbare und langanhaltende Ausschlagserhöhungen des isolierten Froschherzens.

In dieser Stärke hemmte das Pharmakon auch die Schlagfolge des Herzens vorübergehend, sodaß der Puls in 4 Minuten von 40 auf 36/Minute sank, um anschließend wieder auf den Ausgangswert anzusteigen.

Das Wirkungsoptimum lag bei 1:5 Millionen. Wir beobachteten eine langanhaltende Verstärkung der Kontraktionskraft des Herzens, die sich in unseren Versuchen durch deutliche Zunahme der Hubhöhe der Flüssigkeitssäule in der Herzkanüle erkennen ließ.

Positiv chronotrop wirkte dagegen erst die Konzentration 1:100 000. Innerhalb von 7 Minuten stieg die Fre-

quenz um 17 Schläge/Minute von 43 auf 60/Minute.

Bei 1:20 000 verkleinerte sich die Amplitude der Ausschläge durch geringgradiges Absinken der Kurvengipfelpunkte = beginnende Lähmung der Herzkraft. Die Herzfrequenz blieb durch die zuletzt genannte Konzentration ziemlich unbeeinflusst, zeigte in einigen Versuchsreihen jedoch Tendenz anzusteigen.

Stärkere Konzentrationen führten nun kontinuierlich zu fortschreitendem Absinken der Kurvengipfelpunkte, bis bei einer Lösung von 1:2000 fast sofortiger Herzstillstand in Diastole eintrat.

Konzentrationen von 1:3000 riefen zwar sofort kleinste Ausschläge hervor, die ungefähr ein Viertel bis ein Fünftel der Maximalamplitude ausmachten mit starker Vorhofsdilatation und anfänglicher Frequenzerhöhung, konnten aber den Herzstillstand, auch nicht nach längerer Versuchsdauer, herbeiführen. Nach sechsminütlicher Einwirkung erholte sich das Herz wieder. Die Aktionen wurden langsam kräftiger, die Vorhofsdilatation ging fast völlig zurück und die anfängliche Tachykardie machte normaler Schlagfolge Platz. Erst bei 1:2000 erfolgte, wie schon gesagt, der ziemlich schlagartig einsetzende Herzstillstand in Diastole, der durch Auswaschen wieder zu beheben war.

Zusammengefaßt ließ sich festhalten:

1. Schwellenwert = 1:30 Millionen
2. Wirkungsoptimum = 1:5 Millionen
3. Kleinste toxische Dosis = 1:20 000
4. Kleinste herzlähmende Dosis = 1:2000

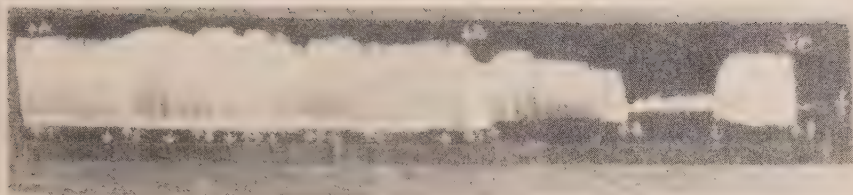


Abbildung 4 : ↓ unter der Kurve = Auswaschen

- 1 = d-Ephedrin 1:30 Mill. = Schwellenwert = A
- 2 = d-Ephedrin 1:20 Mill.
- 3 = d-Ephedrin 1:10 Mill. = Optimum der Herzaktionen
- 4 = d-Ephedrin 1:100 000 = optimale Frequenzerhöhung
- 5 = d-Ephedrin 1:50 000
- 6 = d-Ephedrin 1:30 000
- 7 = d-Ephedrin 1:10 000 = kleinste toxische Konz. = B
- 8 = d-Ephedrin 1:3000 beginnende Vorhofdilatation
- 9 = d-Ephedrin 1:2000 = Kleinste herzlähmende Konz. = C

Bei 1:2000 sofortiger Herz kammerstillstand, der Vorhof schlug noch für kurze Zeit dilatiert weiter, noch vereinzelt dazwischengestreute Kammerkontraktionen. Nach 3 Minuten völliger Herzstillstand.

Versuchsreihen mit dl-Ephedrin (= Ephetonin = Racedrin)

Durchgeführte Versuche: 4

Beim Ephetonin ließ sich kaum eine deutlich nachweisbare positiv inotrope Wirksamkeit beobachten. Konzentrationen von 1:10 - 1:5 Millionen verstärkten die Herzkontraktionen nur unerheblich, sodaß sie nicht sicher als Wirkung der Versuchslösungen gewertet werden können.

Bei 1:1 Million reagierte das Herz mit einer Frequenz-

steigerung von 8 Schlägen/Minute nach Einwirkungsdauer von 8 Minuten.

1:500 000 ergab noch eine weitere geringgradige Beschleunigung der Herzaktionen.

Ein minimaler Anstieg der Kurvengipfelpunkte war erst bei dieser Konzentration festzustellen. Er war deutlicher als bei 1:10 - 1:5 Millionen und darf wohl als Verstärkung der Herzkraft gewertet werden.

Zu einer beginnenden Hemmung der Herzmuskelkraft führte dann 1:50 000. Die Amplitude sank für 2 Minuten um ungefähr ein Zehntel ihrer Höhe ab, stieg aber anschließend wieder etwas an.

Neben dieser negativ inotropen Wirkung verursachte die gleiche Konzentration auch ein Absinken der Pulsfrequenz. In einem Fall ging sie zum Beispiel von 50 auf 21/Minute zurück, stieg jedoch innerhalb der nächsten 4 Minuten wieder bis zu 28/Minute an.

Die negativ inotrope Wirkung nahm bei steigenden Konzentrationen kontinuierlich zu. Im Gegensatz dazu konnte die Herzfrequenz bis 1:2000 nicht mehr herabgesetzt werden.

Nach dem Einfüllen einer Ephetoninlösung von 1:2000 beobachteten wir einmal eine intraventrikuläre Reizleitungsstörung mit partiellem 3:1 Block. Innerhalb von 14 Minuten trat dann Herzstillstand in Diastole ein. Andere Versuche dagegen zeigten bei 1:2000 auch nach 11 Minuten nur eine starke Abnahme der Systolen, die aber schon nach 6 Minuten ihren Tiefpunkt erreicht hatten und nun auf gleicher Höhe blieben. Reizleitungsstörungen traten dabei nicht auf. Der Herzstillstand in Diastole wurde in diesen Versuchen erst bei 1:1000 mit Vorhof- und Kammerdilatation herbeigeführt. Durch Auswaschen konnte das Herz wieder zum Schlagen gebracht werden.

Zusammengefaßt ergab sich:

1. Schwellenwert nicht genau feststellbar
2. Wirkungsoptimum = 1:1 Mill. - 1:500 000
3. Kleinste toxische Dosis = 1:50 000
4. Kleinste herzlähmende Dosis = 1:2000 - 1:1000

Versuchsreihen mit Sympatol

Durchgeführte Versuche: 4

Während in mehreren Versuchsreihen am überlebenden Froschherz bereits Lösungen von 1:20 Millionen eine Verstärkung der Systolen hervorriefen, wirkte in einer Versuchsreihe erst eine Konzentration von 1:5 Millionen deutlich positiv inotrop. Es kam dabei jeweils zu allmählichem Anstieg der Kurvengipfelpunkte von mäßig langer Wirkungsdauer.

Gegenüber diesem Schwellenwert der Steigerung der Systolen erhöhte bereits eine Konzentration von 1:50 Mill. die Herzfrequenz. Während einer Dauer von 11 Minuten stieg die Frequenz um 9 Schläge/Minute, von 41 auf 50/Minute (ca. 25% der Gesamtfrequenz).

Am stärksten positiv chronotrop wirkte eine Sympatol-lösung von 1:100 000 mit einer Zunahme von 17 Schlägen pro Minute nach 10 Minuten (ca. 50% Zunahme).

Das Wirkungsoptimum im Sinne einer Verstärkung der Herzkraft lag bei 1:100 000 - 1:50 000. Dabei betrug die Amplitudenerhöhung ungefähr ein Fünftel bis ein Sechstel der Gesamtamplitude.

Herzfrequenzhemmend waren Konzentrationen, die zwischen 1:40 000 und 1:10 000 lagen.

Eine beginnende Herabsetzung der Herzkraft sahen wir

dagegen erst, als Konzentrationen von 1:10 000 - 1:5000 auf das Froschherz einwirkten. In einem Fall lag die kleinste toxische Dosis sogar bei Werten, die noch stärkere Konzentrationen aufwiesen, als 1:5000. Diese toxische Wirkung auf die Herzkraft wurde anscheinend aber, bis nahe an die lähmende Dosis, bald wieder vom Herzen kompensiert, denn schon nach eineinhalb bis drei Minuten waren die Systolen auf die alte Höhe angestiegen. Auch die Exkursionen in Richtung der Diastole nahmen wieder zu, sodaß man sagen kann, daß sich sowohl die Herzkraft, als auch die Erschlaffungs-fähigkeit des Herzmuskels einige Minuten nach Gaben toxischer Konzentrationen weitgehend erholt hatten.

Während das Herz bei der Lösungsstärke 1:1000 auch noch nach 26 Minuten trotz starker Vorhof- und Kammerdilatation relativ kräftig weiterschlug, kam es bei Zugabe einer Konzentration von 1:500 bereits nach 3 Minuten zum Herzstillstand in Diastole.

Der Stillstand war durch Auswaschen wieder zu beheben.

Zusammengefaßt zeigte sich:

1. Schwellenwert = 1:20 - 1:5 Millionen
2. Wirkungsoptimum = 1:100 000 - 1:50 000
3. Kleinste toxische Dosis = 1:10 000 - 1:5000
4. Kleinste herzlähmende Dosis = 1:1000 - 1:500

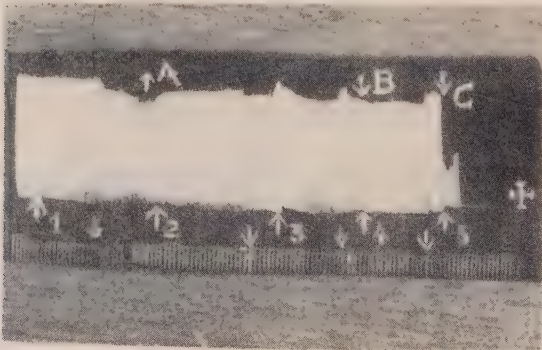


Abbildung 5 : ↓ unter der Kurve = Auswaschen

- 1 = Sympatol 1:20 Mill.
 - 2 = Sympatol 1:5 Mill. = Schwellenwert = A
 - 3 = Sympatol 1:10 000
 - 4 = Sympatol 1:5000 = kleinste toxische Konz. = B
 - 5 = Sympatol 1:500 = kleinste herzlähmende Konz. = C
- Mit dem fast schlagartig einsetzenden Kleinerwerden der Herzsystole zeigte sich eine fortschreitende Frequenzverlangsamung. Nach etwa 3 Minuten Herzstillstand bei starker Dilatation von Vorhöfen und Kammer.

Versuchsreihen mit Veritol

Durchgeführte Versuche: 5

Für Veritol lag der Schwellenwert am isolierten Froschherz bei 1:50 Millionen. Bei dieser Verdünnung zeigte sich eine langsame, aber stetige Zunahme der Systolen für 8 Minuten und zwar bis zu ein Sechstel der ursprünglichen Kontraktionshöhe. Danach blieb die erzielte maximale Erhöhung unverändert bestehen. Erst nach erfolgtem Auswaschen gingen die Ausschläge wieder auf den Ausgangswert zurück.

Diese Konzentration blieb ohne Wirkung auf die Herzfrequenz.

Lösungen von 1:10 Millionen brachten eine weitere Verstärkung der Herzkraft mit deutlichem Frequenzanstieg hervor. In 11 Minuten stieg die Pulszahl von 34 auf 45/Minute, also um 11/Minute.

Zwischen den Konzentrationen 1:10 Millionen und 1:1 Millionen fanden wir das Wirkungsoptimum mit den größten Amplituden.

Auch die Herzfrequenz erreichte bei dieser Konzentra-

tion ihren höchsten Wert mit 50/Minute.

Eine beginnende Lähmung der Herzkraft, ersichtlich an einem Absinken der Gipfelpunkte der Kurve und geringgradigem Anstieg der Kurvenbasis, beobachteten wir bei 1:50 000. Gleichzeitig wurde auch die Herzfrequenz um 4 Schläge/Minute herabgesetzt und zwar nach 8 Minuten Teilversuchsdauer.

Durch Zugabe stetig wachsender Veritol-Konzentrationen verringerten sich die Kurvenausschläge kontinuierlich. Das Mechanogramm zeigte nach anfänglichem Absinken der Kurvengipfelpunkte ab 1:10 000 auch ein geringgradiges Ansteigen der Basis, also des Tonus. Es wurde so die Herzkraft in immer stärkerem Maße geschädigt, andererseits auch die Erschlaffungsfähigkeit des Herzmuskels in der Diastole deutlich gehemmt.

Die bereits erwähnte negativ chronotrope Wirkung, die bei 1:50 000 einsetzte, ließ sich bis 1:5000 nur wenig verstärken. Höhere Konzentrationen dagegen setzten die Frequenz schlagartig und deutlich herab um etwa 50 bis 70% des Ausgangswertes.

Bei 1:2000 erfolgte nach 2-5 Minuten Herzstillstand in Diastole. Nur in einer Versuchsreihe stellten wir eine Schädigung innerhalb des Reizleitungssystems durch einen 2:1 Block fest. Die Herzlähmung war auch bei Veritol durch Auswaschen wieder rückgängig zu machen.

zusammengefaßt stellten wir fest:

1. Schwellenwert = 1:50 Millionen
2. Wirkungsoptimum = 1:10 - 1:1 Million
3. Kleinste toxische Dosis = 1:50 000
4. Kleinste herzlähmende Dosis = 1:2000

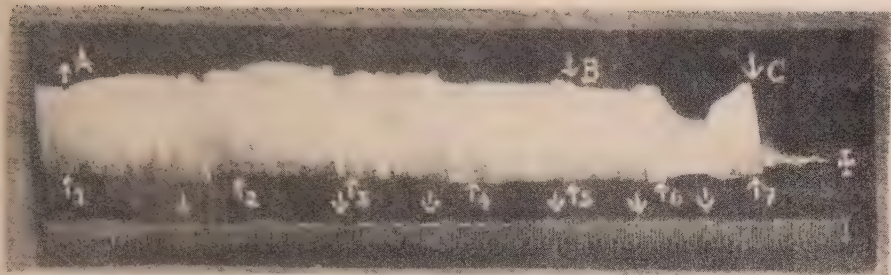


Abbildung 6 : unter der Kurve = Auswaschen

- 1 = Veritol 1:50 Mill. = Schwellenwert = A
- 2 = Veritol 1:10 Mill. = Optimum d. Herzaktionen fast erreicht
- 3 = Veritol 1:1 Mill. = optimale Frequenzsteigerung (10/Min.)
- 4 = Veritol 1:100 000
- 5 = Veritol 1:50 000 = kleinste toxische Konz. = B
- 6 = Veritol 1:5000
- 7 = Veritol 1:2000 = kleinste herzlähmende Konz. = C

3 Minuten nach Zugabe der letzten Konzentration von 1:2000 trat ein 2:1 Herzblock auf. Nach weiteren 2 Minuten konnte der Kammerstillstand und nach insgesamt 8 Minuten der völlige Herzstillstand beobachtet werden.

Versuchsreihen mit Suprifen

Durchgeführte Versuche: 3

Vor Eintritt einer herzbelebenden Wirkung stellten wir bei Suprifenlösungen von 1:50 Millionen, analog dem Sympatol, eine Frequenzbeschleunigung von 6/Minute fest.

1:20 - 1:10 Millionen ergaben erst eine deutliche, sofort einsetzende und langanhaltende Zunahme der Systolen.

Optimale Ausschlagserhöhung erzielten wir aber durch 1:1 Million. Es kam zu einem Kurvenanstieg um ungefähr ein Viertel der ursprünglichen Amplitude.

Die stärkste Beschleunigung der Herzaktionen registrierten wir bei 1:100 000 mit einer Frequenzsteigerung um 20 Schläge/Minute von 29 bis 49/Minute (ca. 50% Zunahme).

Diese am stärksten positiv chronotrop wirkende Lösung lähmte die Herzkraft bereits geringgradig, ersichtlich an einem teils deutlichen, teils weniger deutlichen Abfall der Kurvengipfelpunkte.

Die negativ inotrope Wirkung nahm von nun an proportional der Suprifen-Konzentration zu.

Bei 1:1000 sahen wir ein Ansteigen der Kurvenbasis, als Zeichen einer Hemmung der Erschlaffungsfähigkeit des Herzmuskels, also eine Tonus-Zunahme. Hierbei kam es teilweise zu Arrhythmien mit fortschreitender Vorhof- und Kammerdilatation.

Die Lösung 1:700 bewirkte in jedem Fall Herzstillstand in Diastole nach 8-12 Minuten, der aber durch Auswaschen wieder aufzuheben war.

Zusammengefaßt ließ sich zeigen:

1. Schwellenwert = 1:20 - 1:10 Millionen
2. Wirkungsoptimum = 1:1 Million
3. Kleinste toxische Dosis = 1:100 000
4. Kleinste herzlähmende Dosis = 1:700

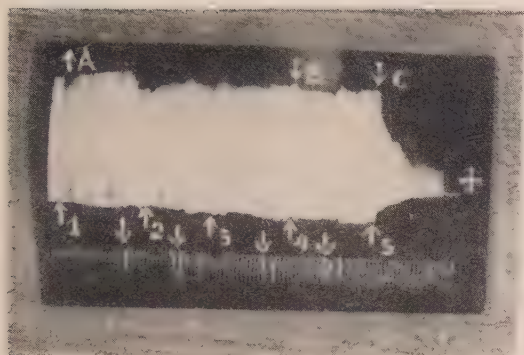


Abbildung 7 : ↓ unter der Kurve wie bisher = Auswaschen mit Kaltblüter-Ringerlösung

1 = Suprifen 1:10 Mill. = Schwellenwert = A

2 = Suprifen 1:500 000

3 = Suprifen 1:200 000

4 = Suprifen 1:100 000 = kleinste toxische Konz. = B
= optimale Frequenzerhöhung
(8 Schläge/Minute)

5 = Suprifen 1:700 = kleinste herzlähmende Konz.
= C

6 Minuten nach Zugabe von 1:700 setzte eine Arrhythmie, aber ohne Zeichen von Reizleitungsstörungen, ein. Es bestand eine leichtere Erweiterung von Vorhöfen und Kammer mit starker fortschreitender Frequenzabnahme bis zum Herzstillstand nach insgesamt 11 Minuten bei stärkster Vorhof- und Kammerdilatation.

Wie in allen Versuchen setzte die Zeitschreibung unter der Kurve jeweils nach einer halben Minute ein (mittels Kontaktuhr).

Tabellarische Übersicht

Versuchs - lösung	Schwellen - wert	Wirkungs - optimum	Kleinste toxische Dosis	Kleinste herzlähm. Dosis
l-Suprarenin	1:500 Mill.	1:10 Mill.	1:50 000 - 1:20 000	1:5000
d-Suprarenin	1:100 Mill.	1:10 Mill. - 1:1 Mill.	1:10 000 - 1:5 000	1:1000
dl-Suprarenin	1:100 Mill.	1:5 Mill. - 1:1 Mill.	---	1:100
l-Ephedrin	1:50 Mill.	1:1 Mill.	1:100 000	1:2000
d-Ephedrin	1:30 Mill.	1:5 Mill.	1:20 000	1:2000
dl-Ephedrin	---	1:1 Mill. - 1:500 000	1:50 000	1:2000 - 1:1000
Sympatol	1:20 Mill. - 1:5 Mill.	1:100 000 - 1:50 000	1:10 000 - 1:5 000	1:1000 - 1:500
Veritol	1:50 Mill.	1:10 Mill. - 1:1 Mill.	1:50 000	1:2000
Suprifin	1:20 Mill. - 1:10 Mill.	1:1 Mill.	1:100 000	1:700

B) Die Ergebnisse der Versuche an Froschaugen fassen wir in einer tabellarischen Übersicht zusammen :

Versuchslösung	Schwellenwert	Maximale Mydriasis
l-Suprarenin	1:10 Millionen	1:1 Million
d-Suprarenin	1:1 Million	1:100 000
dl-Suprarenin	1:1 Million	1:100 000
l-Ephedrin	1:500 000	1:50 000
d-Ephedrin	1:70 000	1:10 000
dl-Ephedrin	1:100 000	1:25 000
Sympatol	1:100 000	1:50 000
Veritol	1:70 000	1:10 000
Suprifen	1:100 000	1:20 000

Aus der Übersicht läßt sich deutlich die starke Wirksamkeit aller Suprarenine auf die Pupillenerweiterung von Froschaugen erkennen. Im Vergleich mit Ephedrin beträgt sie abgestuft wie folgt :

l-Suprarenin : d-u.dl-Suprarenin : l-Ephedrin = 20 : 2 : 1

In weiterer Reihenfolge gruppieren sich dann mit steigender Konzentration Sympatol, dl-Ephedrin, Suprifen und d-Ephedrin mit Veritol, die am schwächsten wirkten.

Besprechung der Ergebnisse

l-Suprarenin

Unsere Versuchsergebnisse mit l-Suprarenin gleichen weitgehend den Erfahrungen, die in der Praxis mit diesem Medikament schon seit Jahrzehnten gewonnen wurden. Neben einem steilen, das heißt brüsken Wirkungseintritt in positiv inotropem Sinne mit starker Schlagvolumenzunahme, sahen wir eine sofortige und deutliche Frequenzerhöhung, die auch zu stärkerer Minutenvolumenzunahme führte. Die Wirkungsdauer war dabei relativ kurz. Bei großer positiv inotroper Wirkungsbreite lag das Wirkungsoptimum weitaus näher der kleinsten wirksamen, als der toxischen Dosis. Erst bei relativ hohen Konzentrationen ließ sich eine toxische, also hemmende Wirkung auf das Herz nachweisen. Nahe der herzlähmenden Dosis kam es dann meist zu Reizleitungsstörungen mit Arrhythmie und partiellem Schenkelblock.

d-Suprarenin

Gegenüber l-Suprarenin zeigte sich ein etwas verzögerter Wirkungseintritt mit geringerer Zunahme der Herzkraft. Die Leistungssteigerung hielt aber deutlich länger an. Einen Anstieg der Pulsfrequenz stellten wir bei kleinsten wirksamen Konzentrationen nicht fest. Die Frequenz nahm erst deutlich zu, als das Wirkungsoptimum bereits erreicht war. Sie blieb auch bei toxischer Konzentration mit Herabsetzung der Herzkraft weitgehend unverändert.

Wie beim l-Suprarenin haben wir es also auch beim d-Suprarenin mit einem das Herz direkt angreifenden Pharmakon zu tun, das sowohl die Herzkraft, als auch die

Schlagfolge steigert mit deutlicher Schlag- und Minutenvolumenzunahme. Zu der großen Wirkungsbreite in positiv inotropem Sinne gesellt sich eine relativ geringe Toxizität, denn erst bei ziemlich hohen Konzentrationen wurde die Herzkraft wesentlich herabgesetzt. Weitere Verstärkung der Konzentration führte wie bei l-Suprarenin zu Reizleitungsstörungen und Herzlähmung in Diastole.

dl-Suprarenin

Das razemische Suprarenin zeigte bei unseren Versuchen gegenüber l- und d-Suprarenin eine weitaus geringere Wirkung. Sowohl die Herzsystolen, als auch die Herzfrequenz konnte nur wenig überzeugend beeinflußt werden. Die Wirkungsdauer war desgleichen ziemlich kurz.

Ephedrine

Entsprechend der größeren Haltbarkeit der Ephedrinlösungen gegenüber Adrenalin, war auch die Wirkung des Ephedrins nicht flüchtig, sondern von langer Dauer. Einem leicht verzögerten Wirkungseintritt folgte eine schnell zunehmende Verstärkung der Herzkraft bis zum Optimum. Dabei ließ sich ein Wiedernachlassen der erreichten Leistungszunahme bei unseren relativ kurzdauernden Versuchen im Gegensatz zu allen anderen verwendeten Pharmaka nicht deutlich erkennen. Das bestätigen zum Beispiel Versuche nach Maythaler und Roth (24), wonach die Ephedrinwirkung bis zu 6 Stunden nach Versuchsbeginn noch nachweisbar war, während Veritol schon nach 1 Stunde und Sympatol noch früher in seiner Wirkung nachließ.

Die Pulsfrequenz ließ sowohl bei l-, als auch bei d-Ephedrin folgende Besonderheit erkennen: Konzentrationen, die gerade eine Steigerung der Herzkraft verursachten, hemmten in geringem Maße die Herz-

frequenz und zwar etwa um 4 - 6 Schläge/Minute. Stärkere Konzentrationen ließen die Schlagfolge nur wenig über den Ausgangswert ansteigen. Es kam hier bei kleinsten wirksamen Konzentrationen zu Schlagvolumenzunahme, die bei stärkeren Konzentrationen auch zu Minutenvolumenzunahme ohne wesentliche Belastung des Herzens führte. Dieser deutlichen Leistungssteigerung stand aber eine relativ hohe Toxizität, vor allem des l-Ephedrins, gegenüber. Schon kurz nach Erreichung des Wirkungsoptimums mit maximaler Zunahme der Systolen setzte eine langsam fortschreitende lähmende Wirkung auf das Herz ein. Versuchslösung mit l- und dl-Ephedrin riefen bei hoher Konzentration Reizleitungsstörungen mit Partiellem und sogar totalem Herzblock und stärkster Vorhof- und Kammerdilatation hervor. d-Ephedrin zeigte dagegen keinerlei nachweisbare Reizleitungsstörungen.

Das d-Ephedrin erwies sich nur wenig schwächer wirksam, jedoch wesentlich ungiftiger, als das l-Ephedrin, während das Razemat weit zurückblieb und zu wenig brauchbaren Werten führte.

Es ist damit zusammenfassend über die Ephedrine folgendes zu sagen:

Als auffallendstes Charakteristikum müssen wir die lange Wirkungsdauer nennen, die mit deutlicher Schlag- und Minutenvolumenzunahme einhergeht, ohne dabei eine stärkere Frequenzerhöhung und damit eine größere Herzbelastung hervorzurufen. Nachteilig war nur die relativ frühzeitig, das heißt schon bei ziemlich niedrigen Konzentrationen einsetzende lähmende Herzwirkung mit Abnahme des Schlagvolumens bei noch geringgradiger Frequenzzunahme. Weiterhin ließen sich bei höheren Konzentrationen Reizleitungsstörungen nachweisen. Gegenüber den Suprareninen zeigten die Ephedrinlösungen etwa folgende Wirkungsunterschiede:

1. Geringere positiv inotrope Wirkung
2. Bedeutend länger anhaltende Wirkungsdauer

3. Starke Toxizität bei ziemlich hoher lähmender Konzentration für das Herz.

Sympatol

Im Gegensatz zu den Ephedrinen stellte sich das Sympatol als ein zwar deutlich, aber relativ schwächer wirkendes Pharmakon dar. Es ist auch in der Heilkunde als mildes Kreislaufstimulans geschätzt und seit langem in die Therapie eingeführt. Bei der Anwendung von Konzentrationen, die die Herzkraft und damit das Schlagvolumen nicht beeinflussten, sahen wir bereits eine Frequenzerhöhung von 8-10 Schlägen/Minute. Stärkere Konzentrationen steigerten das Schlagvolumen langsam zunehmend, aber nur mäßig stark. Auch hier lag das Wirkungsoptimum nahe der kleinsten toxischen Dosis.

Bezeichnend für das Sympatol war, daß sich das Herz nach toxischen Konzentrationen relativ schnell erholte und bald wieder das Anfangsausschlagsvolumen erreichte. Es kam zu keinerlei Reizleitungsstörung. Erst bei sehr starken Konzentrationen trat Herzstillstand in Diastole ein.

Veritol

Im Vergleich mit den bisher besprochenen Pharmaka nimmt Veritol eine Mittelstellung ein.

In unseren Versuchsreihen führte es zu deutlicher Sy-stolenerhöhung durch rasch ansteigende, mittelstarke bis starke Zunahme der Herzkraft mit erheblichem Schlag- und Minutenvolumenanstieg. Die Herzfrequenz wurde durch schwellenwertnahe, das heißt eben wirksame Konzentrationen nicht beeinflusst.

Dagegen führten Konzentrationen, die das positiv inotrope Wirkungsoptimum verursachten, zu starker Erhöhung der Pulszahl um durchschnittlich 14-16 Schläge pro Minute mit verstärkter Minutenvolumenzunahme.

Gleichgroße Pulsfrequenzsteigerung im Bereich des Wirkungsoptimums zeigten auch l-Suprarenin, d- und l-Ephedrin, sowie Sympatol und Suprifen.

Die stärkste herzkraftanregende Konzentration lag deutlich näher dem Schwellenwert, als der kleinsten toxischen Dosis, sodaß, wie die Anwendung in der Praxis zeigt, bei Überdosierung genügend Spielraum bis zur toxischen Wirkung bleibt. Veritol besitzt also gute therapeutische Breite. In ähnlicher Weise reagierten aber auch l- und d-Suprarenin, sowie d-Ephedrin und Sympatol. Wie bei den Ephedrinen schon erwähnt wurde, hat Veritol eine ziemlich lange positiv inotrope Wirkungsdauer, bei mäßig starker Toxizität. Reizleitungsstörungen konnten wir nur in einer Versuchsreihe beobachten.

Suprifen

In relativ großer Verdünnung riefen Suprifienlösungen einen deutlichen Frequenzanstieg hervor, ohne die Kontraktionskraft des Herzens wesentlich zu beeinflussen, wie wir schon beim Sympatol beobachten konnten.

Erst als wir die Konzentration steigerten, war eine kräftige, sofort einsetzende, langanhaltende Schlagvolumen- und vermehrte Minutenvolumenzunahme zu verzeichnen. Sowohl die Kontraktionskraft, als auch die Frequenz nahmen bis zum Wirkungsoptimum beständig zu.

Sehr nahe am Wirkungsoptimum jedoch setzte bei stetiger Konzentrationserhöhung eine herzkraftflähmende Wirkung ein, ohne daß die Zahl der Herzschläge dabei auch abgenommen hätte. Letztere blieb bei weiter ansteigenden Konzentrationen immer noch relativ hoch, während die Herzkraft kontinuierlich abnahm.

Bei ähnlich hoher Konzentration, wie bei Sympatol, trat dann der Herzstillstand in Diastole ein. Das Herz erfuhr hierbei außer kurzdauernder Arrhythmie und Vorhof-, sowie Kammerdilatation keine nachweisbaren Störungen.

Zusammenfassung

1. In einem geschichtlichen Überblick wurde auf die Entdeckung und biologische Untersuchung, sowie auf die Einführung von Suprarenin, Ephedrin, Sympatol, Veritol und Suprifen in die Therapie hingewiesen. Es wurde gezeigt, daß man schon seit Jahrzehnten bemüht war, Arzneimittel zu finden, die durch ihre sympathikotrope Wirkung imstande sind Herz und Kreislauf möglichst schonend zu beeinflussen und Kollapszustände rasch zu beheben.
2. Im Rahmen unserer Arbeit wurden an nicht geschädigten, nach Straub isolierten Froschherzen die Wirkungsbilder der unter 1. angeführten Medikamente analysiert, mit einander verglichen und dabei die Schwellendosis, die optimal wirksame Dosis, wie auch die kleinste toxische und herzlähmende Dosis durch zahlreiche Versuche ermittelt.
3. In einer tabellarischen Übersicht wurden die an Froschherzen und Froschaugen erzielten Versuchsergebnisse dargestellt.
4. Durch diese Versuchsergebnisse konnten wir bestätigen, daß die Suprarenine (l-,d- und dl-) plötzlich und stark, aber nur kurzdauernd wirkende Mittel auf die Herzkontraktion und Herzfrequenz sind und auffallende Schlag- und Minutenvolumenzunahme bewirken. Ihre Toxizität war sehr wechselnd. In hohen Konzentrationen führten sie meist zu Reizleitungsstörungen. In allen Versuchsreihen war das razemische Suprarenin, wie bekannt, am schwächsten wirksam.

5. Demgegenüber ließen die Ephedrine zwar nicht so brüsken Wirkungseintritt, aber sehr lange Wirkungs-
dauer, bei deutlicher Schlag- und Minutenvolumen-
zunahme erkennen. Neben relativ großer Toxizität
ließen sich regelmäßig nach höheren Konzentrationen
Reizleitungsstörungen mit partiellem und auch ein-
mal mit totalem Herzblock bei stärkster Vorhof- und
Kammerdilatation beobachten. Auch hier war das Raze-
mat die am schwächsten wirksame Verbindung der drei
Isomeren.
6. Sympatol erwies sich als ein mildes, schwach wirk-
sames Herzstimulans mit deutlicher Pulsfrequenzbe-
schleunigung, schon vor dem positiv inotropen Wirk-
kungseintritt. Bei mäßiger Schlagvolumenzunahme und
relativ kurzer Wirkungsdauer konnten wir baldiges
Einsetzen eines deutlich toxischen Einflusses beob-
achten, der aber nicht lange nachhielt. Reizlei-
tungsstörungen traten bei unseren Versuchen mit
Sympatol nicht auf.
7. Veritol, als das vorletzte der besprochenen Pharmaka
nahm eine Mittelstellung zwischen den Suprareninen
und den Ephedrinen ein. Neben rasch ansteigender,
mittelstarker Herzstimulation stellte sich eine be-
deutende Erhöhung der Frequenz mit Schlag- und ver-
stärkter Minutenvolumenzunahme heraus. Nur geringe
Toxizität und keine Zeichen von Reizleitungsstörung
war festzustellen.
8. Wie bei Sympatol riefen auch Suprifenlösungen, die
die Herzkontraktion noch nicht beeinflussten, bereits
einen Frequenzanstieg hervor. Daneben zeichnete sich
Suprifen durch starke und anhaltende Schlag- und Mi-
nutenvolumensteigerung bei relativ hoher toxischer
Wirksamkeit im Sinne einer Herzlähmung aus, aber
bei gleichbleibender Frequenz. Außer kurzdauernder
Arrhythmie mit Vorhof- und Kammerdilatation verur-
sachte es keine Reizleitungsstörung.

9. An isolierten Froschaugen erwies sich l-Suprarenin, gemessen an der Mydriasis, am stärksten sympathikotrop wirksam. Die Schwellenwerte und die maximale Pupillenerweiterung wurden miteinander verglichen und in einer tabellarischen Übersicht, wie schon erwähnt, zusammengestellt. Während l-Suprarenin schon bei 1:10 Millionen wirkte, trat bei d- und dl-Suprarenin erst bei 1:1 Million Pupillenerweiterung auf. Dann folgten in steigender Konzentration l-Ephedrin, dl-Ephedrin, Sympatol und Suprifen bis 1:100 000 als ziemlich gleichstark wirksam und schließlich d-Ephedrin mit Veritol, die erst bei 1:70 000 eine beginnende Mydriasis hervorriefen.
10. Gemessen an der maximalen Mydriasis wirkte l-Suprarenin mit 1:1 Million am stärksten, d- und dl-Suprarenin mit 1:100 000, sowie l-Ephedrin und Sympatol mit 1:50 000 gleich stark, dagegen wesentlich schwächer die übrigen Ephedrine, sowie Suprifen und Veritol.

Literatur - Verzeichnis

- 1) Junkmann - Arch.f.exp.Path.u.Pharmakol. Band 166, S.448
- 2) Abderhalden u.Müller - Z.f.physiol.Chemie 58, 185 (1908-09)
- 3) Cushney, Abderhalden u.Mitarbeit. - J.of Pharm. 38, 259 (1909)
Zeitschr.f.phys.Chemie (1909) 59, 22 u.129
Arch.f.d.ges.Physiolog. 196, 608 (1922)
- 4) Cushney, Barger and Dale u.Schulz - J.of Phys. 37, 130 (1908)
J.of Phys. 41, 19 (1910-11)
J.of.Pharm.and exp.Therapeut. 1, 191 (1909-11)
- 5) Bülbring - Arch.f.exp.Path.u.Pharmakologie 152, 257 (1930)
- 6) E.Lilly - Physician's Bulletin (1949) 14, Nr.4, 98
- 7) K.K.Chen u.C.F.Schmidt - J.of Pharm.u.exp.Ther. 24, Nr.5, 339
(1924)
- 8) K.K.Chen - Annual of Otol., Rhinol. and Laryngol. 57, 287 (1948)
- 9) Ding - Zeitschrift f.exp.Medizin 65, 547 (1929)
- 10) Barlow u.Sollmann - J.of Pharm. and exp.Ther. 30, Nr.1, 21 (1926)
- 11) Kreitmair - Arch.f.Path.u.Pharmakologie (1927) 120, H.3/4, 189
- 12) Kreitmair - Arch.f.Path.u.Pharmakologie (1929) 143, H.3/4
- 13) Lesch - Arch.f.Patholog.u.Pharmakologie 124, 127 (1927)
- 14) Ehrismann u.Maloff - Arch.f.Path.u.Pharm. 136, 172 (1928)
- 15) Trendelenburg - Dtsch.med.W'schrift S.1987 (1930)
- 16) Kuschinsky - Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 156, 290 (1930)
- 17) Van Dongen - Arch.of internat.Pharmacodyn. 62, 261 (1939)
- 18) W.Lindner - Arch.f.Pathol.u.Pharmakol. (1937) 187, H.4/5, 444
- 19) K.Zipf - Arch.f.exp.Path.u.Pharmakologie 189, 679 (1938)
- 20) H.Rein - Klinische Wochenschrift Nr.20 (1937)
- 21) O.Eichler - Arch.f.Path.u.Pharmakologie 187, 429 (1937)
- 22) H.Mügge - Klinische Wochenschrift (1937) Nr.36, S.1241
- 23) H.Gladewitz, H.Marguth u.H.Schaefer -
Z.f.d.ges.exp.Medizin 117, 462 (1951)
- 24) F.Meythaler u.K.Roth - Therap.d.Gegenwart Nr.1 (1953)

Herrn Professor Dr. Dr. K. Schübel möchte ich für die freundliche Erlaubnis zur Benutzung der Einrichtung des Pharmakologischen Instituts, sowie für die Überlassung des Themas und die Förderung und Unterstützung bei allen Arbeiten hiermit nochmals meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Lebenslauf

Als Sohn des Predigers Adolf Woysch und dessen Ehefrau Lydia, geb. Martin, wurde ich am 6. Juli 1921 in Coburg-Neuses geboren. Durch die Versetzung meines Vaters im Jahre 1924 nach Oldenburg i.O. kam ich dort Ostern 1928 in die Volksschule. Nach Rückversetzung meines Vaters im gleichen Jahr ging ich bis 1932 in die Coburger Heiligkreuzschule. Von 1932 bis 1940 besuchte ich die Oberrealschule in Coburg und legte daselbst meine Reifeprüfung im Frühjahr 1940 ab. Anschließend genügte ich der fünfmonatigen Arbeitsdienstpflcht und begann im September 1940 an der Universität in Breslau das Medizin-Studium. Die Einberufung erfolgte bereits im Februar 1941. Am 2. Januar 1942 geriet ich bei den Kämpfen an der ägyptischen Grenze in Nordafrika in englische Gefangenschaft. Erst am 2. Januar 1947 wurde ich aus der Kriegsgefangenschaft entlassen und konnte im Sommer-Semester 1947 das angefangene Medizin-Studium fortsetzen. Den ersten Teil der ärztlichen Vorprüfung - Vorphysikum - bestand ich am Ende des Sommer-Semesters 1947 an der Hochschule in Bamberg. Das Physikum legte ich im Sommer-Semester 1949 und die ärztliche Prüfung am 7. August 1952 an der Universität Erlangen ab.

Vom 1. bis 31. Oktober 1952 war ich an der Frauenklinik in Bamberg beschäftigt.

Seit November 1952 bin ich am Landkrankenhaus in Coburg tätig, als Volontärarzt bis zum März 1954 und als Assistenzarzt seit dem 1. April 1954.



